



(51) Internationale Patentklassifikation 5 : A61L 25/00, 27/00, C04B 41/45		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/25245 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. Dezember 1993 (23.12.93)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/01486</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 11. Juni 1993 (11.06.93)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 42 19 321.4 12. Juni 1992 (12.06.92) DE</p> <p>(71)(72) Anmelder und Erfinder: DRAENERT, Klaus [DE/DE]; Gabriel-Max-Str. 3, D-8000 München 90 (DE).</p> <p>(74) Anwalt: VOSSIUS & PARTNER; Sieberstraße 4, Postfach 86 07 67, D-8000 München 86 (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p>		<p>Veröffentlicht</p> <p><i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	

(54) Title: GRANULATE OR FIBROUS POLYMER AND METHOD OF PRODUCING IT

(54) Bezeichnung: POLYMERGRANULAT ODER -FASERN UND HERSTELLUNGSVERFAHREN

(57) Abstract

The invention concerns a material suitable for use as a bone substitute or as a material for anchoring endoprosthesis components in place, plus a method of producing the material. The material described contains a polymer and/or copolymer plus filler particles which are at least partly enclosed in the polymer and/or copolymer. The material is granulate or fibrous in nature and is produced by mixing the polymer powder and filler particles to give a homogeneous mixture which is then heated and extruded through a nozzle, or the polymer powder is heated and the filler injected hot upstream of or directly into the extrusion nozzle. Following hardening, the mixture is ground to give a granulate material or the polymer fibres obtained are cut to the required length.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft einen Werkstoff zur Verwendung als Knochenersatzwerkstoff oder als Verankerungsmittel von Endoprothesenkomponenten sowie ein Verfahren zu seiner Herstellung. Der erfindungsgemäße Werkstoff enthält ein Polymer und/oder Copolymer sowie Füllerpartikel, die von dem Polymer und/oder Copolymer zumindest teilweise umschlossen werden. Der erfindungsgemäße Werkstoff liegt in Granulat- oder Faserform vor und wird dadurch hergestellt, daß das Polymerpulver und Füllerpartikel homogen vermischt und das Gemisch anschließend erwärmt und über eine Düse ausgepreßt wird, oder daß das Polymerpulver erwärmt und die Füllerpartikel in heißem Zustand vor oder im Verlauf der Düse eingeschossen werden. Nach dem Erhärten wird das Gemisch zu Polymergranulat vermahlen oder die erhaltenen Polymerfasern werden auf die gewünschte Länge geschnitten.

AL4

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AT	Austria	FR	France	MR	Mauritania
AU	Australia	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Bahamas	GB	United Kingdom	NL	Netherlands
BE	Belgium	GN	Guinea	NO	Norway
BF	Burkina Faso	GR	Greece	NZ	New Zealand
BG	Bulgaria	HU	Hungary	PL	Poland
BJ	Benin	IE	Ireland	PT	Portugal
BR	Brazil	IT	Italy	RO	Romania
CA	Canada	JP	Japan	RU	Russian Federation
CF	Central African Republic	KP	Democratic People's Republic of Korea	SD	Sudan
CG	Congo	KR	Republic of Korea	SE	Sweden
CH	Switzerland	KZ	Kazakhstan	SK	Slovak Republic
CI	Côte d'Ivoire	LJ	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
CS	Czechoslovakia	LU	Luxembourg	TD	Chad
CZ	Czech Republic	MC	Morocco	TC	Togo
DE	Germany	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DK	Denmark	ML	Mali	US	United States of America
ES	Spain	MN	Mongolia	VN	Viet Nam

Polymergranulat oder -fasern und Herstellungsverfahren

Die Erfindung betrifft einen Werkstoff zur Verwendung als Knochenersatzwerkstoff oder als Verankerungsmittel von Endoprothesenkomponenten und ein Verfahren zu seiner Herstellung. Insbesondere betrifft die Erfindung ein Polymergranulat oder Polymerfasern und ein Verfahren zu deren Herstellung.

Ein Mehrkomponentenmaterial mit Zusätzen in Form von Füllerpartikeln, das als Implantationsmaterial verwendbar ist, ist beispielsweise aus der WO 92/04924 bekannt. Das Implantationsmaterial gemäß WO 92/04924 weist ein Polymer und/oder Copolymer sowie Füllerpartikel auf, die von dem Polymer- und/oder Copolymermaterial zumindest teilweise umschlossen werden. Das Implantationsmaterial wird beispielsweise dadurch hergestellt, daß die Füllerpartikel mit dem Perlpolymersatpulver des Polymers und/oder Copolymers homogen durchmischt werden, das Gemisch danach verflüssigt und durch eine Düse in ein Fällungsbad ausgespritzt wird. Dabei werden Polymerkugeln erzeugt, in die die Füllerpartikel eingebettet sind. Die erzeugten Polymerkugeln werden anschließend ge-

1 siebt und weiterverarbeitet. Das im Rahmen der Weiterverar-
beitung vollständig auspolymerisierte Material dient als
Knochenersatzwerkstoff oder Verankerungsmittel von Endopro-
thesenkomponenten.

5

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen Werkstoff
zur Verwendung als Knochenersatzwerkstoff oder als Veranke-
rungsmittel von Endoprothesenkomponenten bereitzustellen,
welcher einfach, billig und in reproduzierbarer Weise herge-
stellt werden kann. Insbesondere liegt der Erfindung die
Aufgabe zugrunde, einen derartigen Werkstoff bereitzustel-
len, der in nicht-kugelförmiger Gestalt vorliegt, um dadurch
die Festigkeit des vollständig auspolymerisierten Knochener-
satzwerkstoffes oder Verankerungsmittels zu erhöhen.

15

20

25

Diese Aufgabe wird durch die Erfindung gelöst. Die Erfindung
geht dabei von dem Grundgedanken aus, ein Polymergranulat
oder Polymerfasern bereitzustellen, wobei die einzelnen Gra-
nulatkörner oder Fasern Füllerpartikel, beispielsweise rönt-
genkontrastgebende Mittel, enthalten und die Polymerkompo-
nente die Füllerpartikel zumindest teilweise, vorzugsweise
weitgehend oder vollständig umschlossen hält. Die einzelnen
Granulatkörner sollen dabei nicht kugelförmige Körper sein;
polygonale, vieleckige, körnchenförmige, säulenförmige oder
plattenförmige Körper oder Fasern sind besonders bevorzugt.

30

Der erfindungsgemäße Werkstoff ist vorzugsweise auf der Ba-
sis von organischen Polymeren, Acrylaten, Methacrylaten, Po-
lymethylmethacrylaten und/oder Copolymeren derselben oder
auf der Basis von Epoxidharzen oder ähnlichen Kunststoffen
aufgebaut, die als Zweikomponenten-Kunststoffe verwendet
werden können. Der nachstehend verwendete Begriff "Polymer"
soll jeweils auch Copolymere mit umfassen.

35

Als Füller bzw. Füllerpartikel im Sinne der Erfindung können
beispielsweise röntgenkontrastgebende Mittel, wie Zirkondi-
oxid, Bariumsulfat, Silikat-Wismut-Verbindungen oder andere

1 bekannte röntgenkontrastgebende Substanzen verwendet werden.
2 Die Partikelgröße der Röntgenkontrastmittel beträgt vor-
3 zugsweise zwischen 1 und 15 µm, besonders bevorzugt etwa
4 5 µm. Es können außerdem auch andere Füllerpartikel verwen-
5 det werden, beispielsweise Füllerpartikel mit biomechani-
6 scher und/oder biologischer Wirkung. Beispiele für derartige
7 Füllerpartikel sind Hydroxylapatit, Tricalciumphosphat, Cal-
8 ciumcarbonat oder andere Phosphat- oder Carbonatabkömmlinge,
9 Metalle, wie Magnesium- oder Siliziumverbindungen, und/oder
10 Aluminiumoxidkeramiken. Diese Füller können in Form eines
11 fein-dispersen Pulvers mit einer Größe im µm-Bereich, bei-
12 spieleweise 1 µm, vorliegen, sie können auch gröbere Parti-
13 kel mit einer Größe von 20 µm bis zu mehreren mm, vorzugs-
14 weise bis etwa 200 - 250 µm sein. Während die groben Füller
15 insbesondere zu einer Erhöhung der Härte bzw. Festigkeit des
16 Endproduktes beitragen, bewirken die feindispersen Füller
17 eine Aufrauhung der Oberfläche. Besonders bevorzugt ist des-
18 halb eine Mischung von feindispersen und groben Füllern.
19 Auch die genannten Füller können als röntgenkontrastgebende
20 Substanz wirken.

25 Die Granulatkörner bzw. Granulatpartikel des Polymergranu-
26 lats weisen vorzugsweise eine Größe von 1 bis 160 µm, beson-
27 ders bevorzugt etwa 40 bis 80 µm auf, wobei das Polymergra-
28 nulat vorzugsweise ein Gemisch aus Partikeln verschiedener
29 Größe innerhalb des vorstehenden Größenbereichs darstellt.

30 Die Fasern des erfindungsgemäßen Werkstoffes weisen vorzugs-
31 weise eine Dicke in derselben Größenordnung wie die Größe
32 der Granulatkörner auf, d.h. etwa 1 bis 160 µm, besonders
33 bevorzugt etwa 40 bis 80 µm. Die mechanischen Eigenschaften,
34 insbesondere die Festigkeit des vollständig auspolymerisier-
35 ten Knochenersatzwerkstoffes oder Verankerungsmittels erhöht
 sich insbesondere dann, wenn Fasern mit einer Länge von mehr
 als etwa 3 mm verwendet werden. Die bevorzugte Faserlänge
 beträgt somit etwa 3 bis 4 mm.

- 1 Dem erfindungsgemäßen Polymergranulat oder den erfindungsgemäßen Polymerfasern können zusätzlich ein oder mehrere Wirkstoffe zugesetzt, beigemengt oder in die Polymergranulatpartikel oder Fasern so eingebaut werden, daß sie wie die Füllerpartikel von der Polymerkomponente zumindest teilweise umschlossen werden. Geeignete Wirkstoffe sind beispielsweise Antibiotika, wie Gentamicin, Clindamycin, Lincomycin, Streptomycin oder Kombinationen hiervon oder ähnliche gut freisetzbare antibiotisch wirksame Substanzen. Als Wirkstoffe können auch Bone Morphogenetic Protein (BMP), Wachstumsfaktoren oder Wuchsstoffe auf der Basis des Wachstumshormons verwendet werden. Es ist auch möglich, der Polymerkomponente als Wirkstoff Metothrexat oder ein anderes geeignetes Zystostatikum beizumengen oder in die Polymergranulatpartikel oder -fasern einzubauen. Es können auch beliebige Kombinationen der genannten Wirkstoffe der Polymerkomponente zugesetzt oder in die Polymergranulatpartikel oder -fasern eingebaut werden.
- 20 Bei der Herstellung des erfindungsgemäßen Werkstoffes wird in einer Ausführungsform zunächst das Polymerpulver mit den Füllerpartikeln und gegebenenfalls zusätzlichen Wirkstoffen homogen vermischt. Als pulverförmiges Ausgangsmaterial wird dabei vorzugsweise handelsübliches Polymer-Perlpolymerisat ohne Monomer verwendet. Die Mischung erfolgt vorzugsweise im Verhältnis von 1 bis 15 g Füller auf 40 g Polymerpulver, vorzugsweise 8 bis 12 g Füller auf 40 g Polymerpulver, bzw. in größeren Mengen in dem vorgenannten Verhältnis.
- 30 Anschließend wird das Gemisch in einer Kammer erwärmt, bis es plastisch und extrudierfähig ist. Die Temperatur liegt hierbei in der Regel knapp unter derjenigen Temperatur, bei der eine vollständige Verflüssigung des Gemisches eintritt. Bei Verwendung handelsüblichen Polymer-Perlpolymerisats als Ausgangsmaterial beträgt die Temperatur bis zu 270°C, in der Regel weniger als etwa 250°C, vorzugsweise etwa 130 bis 220°C. Die Temperatur wird so eingestellt, daß die Polymer-

- 1 ketten des Polymerpulvers nicht gecrackt werden und die Füllerpartikel und Wirkstoffe, wie die genannten Antibiotika, sich nicht zersetzen.
- 5 Anschließend wird das plastische Gemisch über eine Düse oder einen Extruder unter hohem Druck an Luft oder ein anderes Gas ausgepreßt. Hierzu können beispielsweise in der Kammer, in der das Gemisch erwärmt und in den plastischen Zustand überführt wird, mehrere Bohrungen mit einem Durchmesser von etwa 1 bis 5 mm, vorzugsweise etwa 2 bis 3 mm vorgesehen sein. Das Auspressen erfolgt bei einem Druck von mehreren bar, vorzugsweise etwa 5 bis 10 bar. Beim Auspressen oder Extrudieren der plastischen Masse durch jede Düse oder Bohrung entsteht eine längliche, wurstförmige Masse, die an Luft rasch erhärtet. Die gehärtete Masse wird anschließend in einer Mühle zu Polymergranulat vermahlen. Hierzu kann jede geeignete Mühle verwendet werden, bei der keine kugelförmigen, sondern granulatförmige Partikel gebildet werden, wie vorstehend erläutert, vorzugsweise in einer Größe von etwa 1 bis 160 μm , besonders bevorzugt 40 bis 80 μm . Die Granulatpaartikel sind vorzugsweise nicht-kugelförmige Partikel, insbesondere vieleckige, langgestreckte oder säulenförmige Partikel. Das Granulat kann anschließend in der aus der WO 92/04924 bekannten Weisen weiterverarbeitet werden.
- 25 Das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren kann auch dadurch modifiziert werden, daß das Polymerpulver zunächst getrennt von den Füllerpartikeln erwärmt und in einen plastischen und extrudierfähigen Zustand überführt wird. Die Füllerpartikel werden getrennt vom Polymerpulver ebenfalls erhitzt und werden dann unter hohem Druck in das plastische Polymer eingeschossen. Das Einschießen erfolgt vorzugsweise entweder kurz vor der Düse oder dem Extruder, durch die das Polymer ausgepreßt wird, oder auch innerhalb der Düse selbst oder kurz nach der Düse, solange die Masse noch plastisch ist.

- 1 Bei der Herstellung des erfindungsgemäßen Werkstoffes in Faserform wird im wesentlichen in der gleichen Weise vorgegangen, wie bei der Herstellung des granulatförmigen Werkstoffes. Das Polymerpulver kann zunächst mit den Füllerpartikeln vermischt und die Mischung erwärmt werden, Polymerpulver und Füllerpartikel können aber auch getrennt voneinander erwärmt und die Füllerpartikel erst kurz vor, während oder kurz nach dem Auspressen in das Polymer eingeschossen werden. Nach dem Erwärmen wird das plastisch verformbare Polymer bzw. das Gemisch aus Polymerpulver und Füllerpartikeln über mindestens eine Düse derart ausgepreßt, daß das Gemisch nach dem Auspressen als Faser aufgezogen und anschließend in die gewünschte Faserlänge geschnitten werden kann. Dies kann beispielsweise dadurch erreicht werden, daß die plastische Masse in ein temperiertes Wasserbad ausgepreßt und langsam abgekühlt wird. Hierbei bildet sich ein Endlosfaden bzw. eine Endlosfaser, die aufgewickelt und anschließend geschnitten werden kann.
- 10
- 15
- 20 Der erfindungsgemäße Werkstoff hat den Vorteil, daß die Füllerpartikel und gegebenenfalls Wirkstoffe außerordentlich homogen in der Polymerkomponente verteilt sind, so daß z.B. der Röntgenkontrast und die Wirkstoff-Freigabe sehr homogen ist. Die Granulat- oder Faserform der Polymerkomponente hat außerdem den Vorteil, daß bei der Weiterverarbeitung, wie der vollständigen Auspolymerisation des erfindungsgemäßen Werkstoffes, beispielsweise zu Knochenersatzwerkstoff oder Knochenzement, gegenüber der Verwendung kugelförmiger Polymerkomponenten eine erhöhte mechanische Festigkeit erzielt wird. Die Weiterverarbeitung kann einfach dadurch erfolgen, daß der erfindungsgemäße Werkstoff mit Monomer und gegebenenfalls einem Polymerisationsinitiator oder -beschleuniger versetzt und auspolymerisiert wird. Das Polymergranulat bzw. die Polymerfasern sind außerdem einfacher und reproduzierbarer herstellbar als mit dem in der WO 92/04924 beschriebenen Verfahren.
- 25
- 30
- 35

1

Beispiel

Das Polymerpulver eines handelsüblichen Knochenzementes wird
5 12 Stunden lang im Wärmeofen bei 80°C getrocknet, anschließend in einen Extruderzylinder eingebracht und gleichmäßig auf 220°C erhitzt. Die sich dabei bildende plastische Masse wird anschließend über mehrere Düsen in dem Extruderzylinder in ein temperiertes Wasserbad ausgepreßt und langsam abgekühlt. Kurz vor dem Eintritt in die Düsen oder auch
10 im Verlauf der Düsen, d.h. innerhalb der Düsen werden über feine Injektionsdüsen unter hohem Druck die vorher erwärmten Füllerpartikel eingeschossen. Als Material für die Füllerpartikel wird beispielsweise Zirkondioxid (ZrO) verwendet, das vorher bis zum rotglühenden Zustand erwärmt wurde. Auf diese Weise läßt sich eine homogene Verteilung der Füllerpartikel in der Polymerkomponente erzielen, so daß die Füllerpartikel von der Polymerkomponente zumindest teilweise umschlossen sind. Die im Wasserbad bei der Härtung der Masse gebildeten Fäden werden anschließend geschnitten und können
15 gegebenenfalls in einer Mühle noch weiter gemahlen werden.
20

25

30

35

1

Patentansprüche

1. Werkstoff, insbesondere zur Verwendung als Knochener-satzwerkstoff oder als Verankerungsmittel von Endopro-thesenkomponenten, welcher ein Polymer und/oder Copoly-mer sowie Füllerpartikel enthält, wobei die Polymer-und/oder Copolymerkomponente die Füllerpartikel zumindest teilweise umschließt und der Werkstoff in Granulat-form oder Faserform vorliegt.
5. Werkstoff nach Anspruch 1, wobei die Basis des Werkstof-fes ein organisches Polymer, Acrylat, Methacrylat, Poly-methylmethacrylat und/oder ein Copolymer derselben und/oder ein Epoxidharz oder ein ähnlicher Kunststoff ist, welcher als Zweikomponenten-Kunststoff verwendbar ist.
10. Werkstoff nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Polymergra-nulat ein Gemisch aus Partikel einer Größe von 1 bis 160 µm, vorzugsweise 40 bis 80 µm ist.
15. Werkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Polymergranulatpartikel polygonförmig, vieleckig oder säulenförmig sind und/oder eine andere nicht-kugelför-mige Gestalt aufweisen.
20. Werkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Füllerpartikel röntgenkontrastgebende Mittel, wie Zirkondioxid, Wismut-Verbindungen und/oder Bariumsulfat sind.
25. Werkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei als Füllerpartikel Hydroxylapatit, Tricalciumphosphat, Cal-ciumcarbonat oder andere Phosphat- oder Carbo-natabkömmlinge, Metalle, wie Magnesium- oder Silizium-verbindungen und/oder Aluminiumkeramiken verwendet wer-den.
- 30.
- 35.

1

7. Werkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die Füllerpartikel eine Partikelgröße zwischen 1 und 15 µm, vorzugsweise 3 bis 10 µm, besonders bevorzugt etwa 5 µm aufweisen.

5

8. Werkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei Wirkstoffe in die Polymerkomponente eingebaut oder dem Polymergranulat bzw. den Polymerfasern zugesetzt werden.

10

9. Werkstoff nach Anspruch 8, wobei die Wirkstoffe Antibiotika sind.

15

10. Werkstoff nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß als Antibiotika Gentamicin, Clindamycin, Lincomycin, Streptomycin oder ähnliche gut freisetzbare antibiotisch wirksame Substanzen oder Kombinationen dieser Substanzen verwendet werden.

20

11. Werkstoff nach Anspruch 8, wobei die Wirkstoffe Bone Morphogenetic Protein (BMP), Wachstumsfaktoren, Wuchsstoffe auf der Basis des Wachstumshormons und/oder Metothrexat oder ein anderes Zytostatikum sind.

25

12. Verfahren zur Herstellung eines Werkstoffes, insbesondere zur Verwendung als Knochenersatzwerkstoff oder als Verankerungsmittel von Endoprothesenkomponenten, insbesondere eines Werkstoffes nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei ein Polymerpulver mit Füllerpartikeln homogen vermischt wird, das Gemisch anschließend auf eine Temperatur erwärmt wird, bei der es zumindest plastisch ist, und danach über mindestens eine Düse ausgepreßt wird.

30

35 13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch modifiziert, daß die Füllerpartikel getrennt von dem Polymerpulver erhitzt werden und in heißem Zustand unter hohem Druck in das plastische Polymer eingeschossen werden.

1

14. Verfahren nach Anspruch 12 oder 13, wobei das Gemisch aus Polymerpulver und Füllerpartikeln oder die plastisch verformbare Masse des Polymerpulvers nach dem Auspressen und anschließendem Erhärten zu Polymergranulat vermahlen werden.
15. Verfahren nach Anspruch 12 oder 13, wobei das Gemisch aus Polymerpulver und Füllerpartikeln oder die plastisch verformbare Masse des Polymerpulvers nach dem Auspressen durch die mindestens eine Düse als Faser aufgezogen und anschließend geschnitten werden.
16. Verfahren nach Anspruch 15, wobei erhitzte Füllerpartikel unter Druck in das Faserextrudat eingeschossen werden.
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 16, wobei als Polymerpulver-Ausgangsmaterial handelsübliches Polymer-Perlpolymerisat ohne Monomer verarbeitet wird.
18. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 17, wobei Füller und Polymerpulver im Verhältnis von 1 bis 15 g Füller auf 40 g Polymerpulver, vorzugsweise 8 bis 12 g Füller auf 40 g Polymerpulver, oder in einem entsprechenden Verhältnis in größerer Menge gemischt werden.
19. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 18, wobei das Gemisch auf eine Temperatur von bis zu 270°C, vorzugsweise weniger als 250°C, besonders bevorzugt 130 bis 220°C erwärmt wird.
20. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 19, wobei das Auspressen aus der Düse unter hohem Druck von mehreren bar, vorzugsweise mehr als 5 bar erfolgt.

5

10

15

20

25

30

35

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁵ A 61 L 25/00; A 61 L 27/00; C 04 B 41/45
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁵ A 61 K; A 61 L; C 04 B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, A, 9 204 924 (K. DRAENERT) 2 April 1992	1-10
Y	see the whole document	11-12
Y	EP, A, 0 276 836 (ASAHI KOGAKU KOGYO) 3 August 1988	12
	see column 5, line 13 - line 29	
Y	EP, A, 0 177 781 (K. DRAENERT) 16 April 1986	11
	see page 11, paragraph 2 - page 12, paragraph 2; claim 9	
A	US, A, 3 766 000 (J. GIBSON) 16 October 1973	12-20
	see examples	
A	WO, A, 8 603 671 (K. DRAENERT) 3 July 1986	

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 October 1993 (05.10.93)

Date of mailing of the international search report

14 October 1993 (14.10.93)

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office
Facsimile No

Authorized officer

Telephone No

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9301486
SA 75823

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

05/10/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-9204924	02-04-92	DE-A-	4029714	26-03-92
		EP-A-	0548193	30-06-93
EP-A-0276836	03-08-88	JP-C-	1593638	14-12-90
		JP-B-	2015221	11-04-90
		JP-A-	63183069	28-07-88
		AU-B-	605540	17-01-91
		AU-A-	1076588	28-07-88
EP-A-0177781	16-04-86	WO-A-	8601725	27-03-86
		JP-A-	61068053	08-04-86
		US-A-	4718910	12-01-88
US-A-3766000	16-10-73	None		
WO-A-8603671	03-07-86	DE-A-	3445711	19-06-86
		DE-A-	3586875	14-01-93
		EP-A,B	0204786	17-12-86
		EP-A-	0511686	04-11-92

I. KLASSEKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)⁶

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC
 Int.Kl. 5 A61L25/00; A61L27/00; C04B41/45

II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE

Recherchierte Mindestpräfstoff ⁷

Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole
Int.Kl. 5	A61K ; A61L ; C04B

Recherchierte nicht zum Mindestpräfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹

Art. ¹⁰	Kenzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
X	WO,A,9 204 924 (K. DRAENERT) 2. April 1992	1-10
Y	siehe das ganze Dokument ---	11-12
Y	EP,A,0 276 836 (ASAHI KOGAKU KOGYO) 3. August 1988 siehe Spalte 5, Zeile 13 - Zeile 29 ---	12
Y	EP,A,0 177 781 (K. DRAENERT) 16. April 1986 siehe Seite 11, Absatz 2 - Seite 12, Absatz 2; Anspruch 9 ---	11
A	US,A,3 766 000 (J. GIBSON) 16. Oktober 1973 siehe Beispiele ---	12-20
		-/-

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie aufgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

05.OCTOBER 1993

Absendedatum des internationalen Rechercheberichts

05.10.93

Internationale Recherchenbehörde

EUROPAISCHES PATENTAMT

Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten

G.COUSINS-VAN STEEN

III. EINSCHLAGIGE VEROFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)

Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO,A,8 603 671 (K. DRAENERT) 3. Juli 1986 -----	

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9301486
SA 75823

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

05/10/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO-A-9204924	02-04-92	DE-A-	4029714	26-03-92
		EP-A-	0548193	30-06-93
EP-A-0276836	03-08-88	JP-C-	1593638	14-12-90
		JP-B-	2015221	11-04-90
		JP-A-	63183069	28-07-88
		AU-B-	605540	17-01-91
		AU-A-	1076588	28-07-88
EP-A-0177781	16-04-86	WO-A-	8601725	27-03-86
		JP-A-	61068053	08-04-86
		US-A-	4718910	12-01-88
US-A-3766000	16-10-73	Keine		
WO-A-8603671	03-07-86	DE-A-	3445711	19-06-86
		DE-A-	3586875	14-01-93
		EP-A,B	0204786	17-12-86
		EP-A-	0511686	04-11-92